Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

# Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über Schmerzstillung.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

vorgelegt von
Werner Senff
aus
Burgdorf b. Hann.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1935

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Dekan: Prof. Dr. Klinge.
Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Bei der heutigen vielfachen Anwendung der Schlafmittel als Narkotika erscheint es als sehr wesentlich, sich im Tierversuch über die analgetische Komponente der Schlafmittel zu unterrichten; insbesondere darüber, zu welchem Zeitpunkt der Schlafmittelwirkung und bei welcher Dosierung sich eine für operative Eingriffe genügende Analgesie ohne gefährliche Nebenwirkungen einstellt. Bei den Inhalationsnarkotika finden wir bekanntlich fast völlige Aufhebung der Schmerzempfindung schon im ersten Stadium der Narkose, während die lebenswichtigen Zentren erst viel später gelähmt werden. Dem gegenüber finden wir bei den Schlafmitteln die Analgesie erst bei einer Gabengröße, bei der auch das Atemzentrum unter die Wirkung des Mittels kommt. Der wesentliche Vorteil also der Inhalationsnarkotika gegenüber den Schlafmitteln ist begründet in der Tatsache, daß bei den ersteren vollständige Analgesie zu erreichen ist, ohne schon in die Gefahrenzone für das Atemzentrum zu gelangen, während dies bei den Schlafmitteln bei voller Narkosentiefe nicht möglich ist. Daraus ergibt sich, daß die Schlafmittel für die Narkose am geeignetsten sind, die schon in kleinen Dosen die Schmerzempfindung ausschalten. Für eine experimentelle Untersuchung dieser Frage steht bisher nur der Tierversuch zur Verfügung.

Welche Methoden zur Schmerzprüfung am Tier sind bisher ausgearbeitet und sind diese brauchbar? Um möglichst gleichmäßige Schmerzreize zu setzen, ist von Haffner[1]) folgende Schmerzprüfungsmethode am Tier angegeben worden. Er hat Mäusen Klemmen an die Schwanzwurzel angelegt und dadurch Schmerz- und Abwehrbewegung ausgelöst. Zwei Jahre später modifiziert Hesse[2]) diese Methode, da nicht alle Tiere auf diesen Schmerzreiz reagieren und andere sich an ihn gewöhnen. Er faßt deshalb mit einer Arterienklemme Analschleimhaut und Schwanzwurzel gleichzeitig. Da er nach dieser Methode Opiate, Pyrazolone und Para-Amidophenole wirksam findet, hingegen Atophan, Hexophan und die Salizylate keine Resultate ergeben, nimmt er an, daß letztere Stoffe einen anderen Wirkungs-

[1]) Haffner: D. m. W. 1929, Nr. 18.

[2]) Hesse: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 158, S. 233.

gang als die vorhergenannten haben. Es wird deshalb von ihm [3]) eine zweite Methode ausgearbeitet. Meerschweinchen wird eine bestimmte Menge Krotonöl in der Mitte der Wirbelsäule unter die Rückenhaut gespritzt. Nach 1—2 Tagen findet sich an dieser Stelle ein schmerzempfindlicher Entzündungsherd. Leichter, bei unvorbehandelten Tieren keine Abwehrbewegungen hervorrufender Druck, löst bei den Versuchstieren lautes Schreien und deutliche Abwehrbewegungen hervor. Nur etwa 5 % der so vorbehandelten Meerschweinchen reagieren nicht auf den so gesetzten Schmerzreiz. Da nach dieser Versuchsanordnung Atophan und die Salizylate wirksam sind, glaubt Hesse annehmen zu dürfen, daß diese Stoffe den Entzündungsherd direkt beeinflussen. Pohle [4]) und seine Mitarbeiter wählten folgende Methode. Mit der Längsseite einer glühenden Nadel wurde die Schnauze einer Maus berührt.

Sind diese Schmerzprüfungsmethoden am Tier brauchbar? Über diese Frage unterrichtet uns Starkenstein [5]) in seiner Arbeit „Zur Methodik der Prüfung schmerzstillender Mittel im Tierversuch". Schon die Überlegung, die zu solchen Tierversuchen geführt hat — nur der Tierversuch sei im Gegensatz zum Versuch an Menschen objektiv — hält Starkenstein für irrig, da der Schmerz etwas rein subjektives sei. Wie uns weiter die ersten Stadien der Narkose zeigen, wo wir trotz der Ausschaltung der Schmerzempfindung nur Abwehrbewegungen sehen, brauchen Abwehrbewegung und Schmerzempfindung nicht parallel zu gehen, vielmehr sind die Abwehrbewegungen sicher zu einem Teil reflektorisch. Über die Stärke der Abwehrbewegungen äußert sich dann Starkenstein in der Weise, daß sie nicht einen Rückschluß auf die Stärke der Schmerzempfindung zuließen, vielmehr in nicht unerheblichem Maße von der geistigen und körperlichen Entwicklung und der damit sich immer mehr ausbildenden Hemmung abhingen. Beim Menschen z. B. würden Kinder oder geistig Minderwertige auf einen Schmerzreiz mit starken Schmerzreaktionen antworten, auf die Erwachsene wenig oder garnicht reagieren. Im weiteren Verlauf seiner Betrachtungen zieht dann Starkenstein zum Beweis seiner Ablehnung des Tierversuches zur Schmerzprüfung vor allem die Arbeiten von Karpus und

---

[3]) Hesse: ebenda 1930, Bd. 158, S. 247

[4]) Pohle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1931, Bd. 162, S. 865; 1931, Bd. 162, S. 706; 1931, Bd. 162, S. 716.

[5]) Starkenstein: ebenda 1932, Bd. 165, S. 325.

Kreidl[6]), Amsler[7]) und Silver[8]) heran. Alle diese Arbeiten beziehen sich vorwiegend auf den Sherrington'schen Komplex der Pseudoschmerzreflexe. Das von Karpus und Kreidl entdeckte „Schmerzzentrum" an der Basis des Zwischenhirns vermag, ohne daß der Schmerz subjektiv wahrgenommen wird, Abwehrreaktionen auszulösen. Ein Beweis dafür ist, daß auch dezerebrierte Tiere noch den Sherrington'schen Pseudoreflex zeigen. Weiter geht aus allen diesen Untersuchungen hervor, daß in der Großhirnrinde sich Zentren finden, die die Abwehrbewegungen verhindern. Werden diese Hemmungszentren durch lähmende Pharmaka in Dosen, die das Bewußtsein ausschalten, die Reflexe aber noch nicht aufheben, ausgeschaltet, so kommt es zu jener scheinbaren Schmerzüberempfindlichkeit mit der sich die Silver'sche Arbeit beschäftigt. Wie unzulänglich ein Tierversuch zur Schmerzprüfung ist, zeigen einige Versuche mit Morphin. Diese Versuche, die zu verschiedenen Folgerungen geführt haben, zeigen aber auch gleichzeitig, daß das ganze Problem der Schmerzempfindung und der Schmerzäußerung beim Tier noch nicht gelöst ist. Starkenstein[9]) konnte eine durch Morphin aufgeregte Katze durch Coffein beruhigen. Silver fand, daß durch kleine Dosen von Pernocton eine Überempfindlichkeit zu erreichen war, die sich z. B. durch Morphin beseitigen ließ. Während nun Starkenstein annimmt, daß durch die Lähmung von Hemmungen dieser Aufregungszustand entsteht, und daß Coffein als Erregungsmittel diese Lähmungen beseitigt, glaubt Silver die Wirkung des Morphins als eine erregende deuten zu müssen. Er glaubt, daß die Erregung der cortikalen Hemmungszentren der durch das Pernocton bedingten Reizbarkeitssteigerung des subthalamischen Pseudoschmerzzentrums entgegen wirkt. Im folgenden geht Starkenstein noch weiter auf die Beurteilung der verschiedenen Methoden ein. Neben anderen Gründen, wegen derer er die Schmerzprüfung im Tierversuch ablehnt, scheint hier besonders erwähnenswert die vollkommen fehlende schmerzstillende Wirkung des Pyramidons in den Tierversuchen Heese's. Eine andere von Starkenstein in seiner Arbeit nicht erwähnte Schmerzprüfung am Tier ist zum ersten Mal von Regnier[10]) ausgearbeitet worden. Er hat ge-

---

[6]) Karplus u. Kreidl: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1909, Bd. 129, S. 138; 1910, Bd. 135, S. 401.

[7]) Amsler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 257.

[8]) Silver: ebenda 1930, Bd. 158, S. 219.

[9]) Starkenstein: Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Festschrift für H. Dexler 1926.

[10]) Regnier: Ref. nach Eichholtz: Berichte über d. ges. Phys. u. exp. Pharmakol. Bd. 23, S. 494, 1924.

funden, daß nach leichter Anaesthesie durch Summation von Reizen, die mittels einer feinen Borste auf die Hornhaut gesetzt werden, der Cornealreflex auszulösen ist und daß die Zahl der Reize ungefähr proportional dem Grade der Anaestesie ist. Diese Methode ist z. T. mit nur unwesentlichen Abänderungen von Stender und Amsler[11]), Weiß[12]) und Killian und Schwörer[13]) bei ihren Versuchen angewandt worden.

Ist nun auch diese Methode zum Prüfen des Schmerzes unbrauchbar? Killian und Schwörer beurteilen diese Frage sehr skeptisch, wenn sie am Schluß ihrer Arbeit sagen, daß die Methode zur Auswertung der analgetischen Komponente unbekannter Präparate wegen der erheblichen Streuung bei den einzelnen Versuchen nicht restlos geeignet sei, es sei denn, daß eine sehr erhebliche Anzahl von Tieren verwendet würde. Zur Klärung dieser Frage sollen im folgenden Versuche angeführt werden, welche zeigen, daß zumindest eine qualitative Bestimmung der analgetischen Komponente von Pharmaka auch ohne ein übermäßig großes Tiermaterial möglich ist. Verwandt wurden bei diesen Versuchen Kaninchen. Der Cornealreflex wurde mittels eines etwa 2 cm langen Pferdehaares geprüft. Die Mitte der Cornea wurde dabei leicht eingedellt. Die Summation von Reizen wurde nicht besonders beachtet. Die Tiere wurden nie an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zum Versuch gebraucht.

Die wichtigste Frage, die zunächst gelöst werden mußte, war die, ob der Cornealreflex nur ein einfacher Reflex oder die Reaktion auf einen Schmerz ist. Gelang es in Äthernarkose, den Cornealreflex eines Kaninchens gleichzeitig mit der Schmerzempfindung zum Erlöschen zu bringen zu einer Zeit, wo der Patellarreflex noch vorhanden ist, und war es möglich, durch Morphininjektion Aufhebung und Erlöschen des Hornhautreflexes bei noch erhaltenem Patellarreflex zu erreichen, so schien der Beweis dafür erbracht, daß es sich um eine Schmerzäußerung handelte. Zu diesem Zweck wurden folgende Versuche angestellt. Zwei Kaninchen, die auf Kneifen in die Ohren und auf Druck auf die Mittelphalangen mit deutlichen Abwehrbewegungen reagierten und bei denen der Hornhautreflex gut auslösbar war, wurden mit Äther narkotisiert. Es wurde dabei gefunden, daß Analgesie und Erlöschen des Cornealreflexes bei der punktförmigen

---

[11]) Stender u. Amsler: Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 160, S. 195. 1931.

[12]) Weiß: ebenda, 1932, Bd. 167, S. 177.

[13]) Killian u. Schwörer: ebenda Bd. 173, S. 242, 1933.

Reizung der Cornea sich fast gleichzeitig einstellten, während der Patellarreflex zur selben Zeit noch auslösbar war. Weiter seien hier noch zwei Versuche mit Morphin angeführt, das bekanntlich elektiv schmerzstillend wirkt, ohne aber Areflexie zu erzeugen.

Tabelle 1.

| Versuchstier | Schmerz-empfindung | Corneal-reflex | Patellar-reflex |
|---|---|---|---|
| Nr. 165<br>Gew. 2540 g<br>unvorbehandelt | + | + | + |
| Nach Gabe von 0,05 g<br>Morphin i. V. | — | — | — |
| Nach Gabe von 0,06 g<br>Morphin i. V. | — | — | ± |

Sie stimmen mit den eben angeführten Versuchen mit Äthernarkose überein. Weiterhin sprechen für diesen Befund die Resultate folgender Versuchsreihen mit Morphin und den Antipyretika, Antipyrin und Novalgin, deren schmerzstillende Wirkung ebenfalls keinem Zweifel unterliegt. Die Anordnung der Versuche ist die von Killian angegebene. An einer Reihe von Kaninchen wird zunächst diejenige Pantocainkonzentration bestimmt, die bei conjunktivaler Verabreichung gerade genügt, die Cornealreizung unwirksam zu machen. Die Schwellenkonzentration des Pantokains ist individuell verschieden, bleibt aber bei Wiederholung des Versuchs an verschiedenen Tagen am selben Tier konstant. An in dieser Weise geeichten Tieren wurde nach Gaben der genannten Pharmaka geprüft, ob jetzt geringere Konzentration von Pantocain genügte, den Hornhautreflex zum Erlöschen zu bringen.

Tabelle 2.

| Kaninchen | Gewicht | Pantocain | Morphin | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| Nr. 159 | 3880 g | 0,004 CR ± | 0,01 i. V. | 0,002 C. R. ± |
| | | 0,005 CR — | | 0,003 C. R. — |
| Nr. 158 | 4530 g | 0,006 CR — | 0,02 i. V. | 0,004 C. R. — |
| | | | | 0,003 C. R. — |

Tabelle 3.

| Kaninchen | Gewicht | Pantocain | Antipyrin | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| Nr. 158 | 4530 g | 0,006 CR — | 0,2 g i. V. | 0,004 CR —<br>0,003 CR + |
| Nr. 168 | 2850 g | 0,005 CR — | 0,3 g i. V. | 0,004 CR ± |
| Nr. 159 | 3880 g | 0,004 CR ±<br>0,005 CR — | 0,2 g i. V. | 0,003 CR —<br>0,002 CR + |
| Nr. 161 | 4120 g | 0,006 CR — | 0,4 g i. V. | 0,005 CR —<br>0,003 CR — |
| Nr. 164 | 1915 g | 0,006 CR ±<br>0,007 CR — | 0,4 g i. V. | 0,006 CR —<br>0,005 CR — |

Tabelle 4.

| Kaninchen | Gewicht | Pantocain | Novalgin | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| Nr. 165 | 2540 g | 0,003 CR ±<br>0,004 CR — | 0,2 g i. V. | 0,003 CR ± |
| Nr. 166 | 1865 g | 0,005 CR — | 0,35 g i. V. | 0,004 CR —<br>0,003 CR — |
| Nr. 167 | 2710 g | 0,004 CR ±<br>0,005 CR — | 0,35 g i. V. | 0,003 CR —<br>0,002 CR $\pm$ |
| Nr. 168 | 2850 g | 0,005 CR — | 0,4 g i. V. | 0,004 CR —<br>0,003 CR ± |
| Nr. 159 | 3880 g | 0,004 CR ±<br>0,005 CR — | 0,5 g i. V. | 0,003 CR $\pm$<br>0,002 CR $\pm$ |

Zur Erklärung der hier und später angeführten Tabellen: die erste in den Tabellen angeführte Pantocainkonzentration ist diejenige, bei der der Cornealreflex beim unvorbehandelten Tier gerade erlischt, die zweite diejenige, bei der der Cornealreflex nach Gabe des jeweiligen Mittels gerade aufgehoben wird. War der Cornealreflex wie beim Normaltier auszulösen, so wurde dies mit einem + Zeichen vermerkt, war er abgeschwächt, so wurde je nach dem Grade der Abschwächung ein oder zwei — Zeichen unter das + Zeichen gesetzt. — bedeutet völlige Aufhebung des Cornealreflexes.

Gleichzeitig zeigen aber diese letzten Versuche auch noch weiter, daß es durchaus möglich ist, sich mit Hilfe dieser Versuchsanordnung ein einigermaßen klares Bild über die analgetische Komponente pharmazeutischer Präparate zu verschaffen. Daß auch die von Silver untersuchte, durch verschiedene Schlafmittel hervorgerufene Überempfindlichkeit auf Schmerzreize hin nicht zutrifft, zeigt noch folgender Versuch. Einem Kaninchen von 2540 g wurden 0,1 g Veronal peroral gegeben. Es tritt eine starke Überempfindlichkeit auf Kneifen in das Ohr und auf Druck in die Mittelphalangen ein, während der Cornealreflex keine Veränderung zeigte. Nach intravenöser Gabe von 0,06 g Morphin verschwand zunächst die Überempfindlichkeit, etwas später fand sich Analgesie. Der Cornealreflex war erloschen. Nach ungefähr 1½ Stunden stellte sich die starke Schmerzempfindlichkeit langsam wieder ein. Der Cornealreflex war zu dieser Zeit noch nicht wieder auszulöschen. In dem ersten Stadium dieses Versuches also in dem keine Schmerzstillung, vielmehr eine Übererregbarkeit nachweisbar war, zeigte sich keine Veränderung in der Auslösbarkeit des Cornealreflexes. Erst die Aufhebung der Schmerzempfindung durch Morphin machte den Schmerzreiz an der Cornea unwirksam, und zwar unabhängig davon, ob, wie im ersten Stadium der Morphinwirkung, die Reflexübererregbarkeit herabgesetzt war oder im weiteren Verlauf sich wieder bemerkbar machte.

Nachdem als eindeutig erwiesen angesehen werden konnte, daß der Cornealreflex eine Abwehraktion auf einen Schmerzreiz darstellt, wurden einige Schlafmittel mittels der oben angeführten Methode auf ihren analgetischen Effekt untersucht. Die folgenden Tabellen mögen darüber Aufschluß geben.

Tabelle 5.

| Kaninchen Nr. u. Gew. | Pantocain | Luminal | Schlafwirkung | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| 166, 1865 g | 0,005 CR — | 0,1 g p. os | keine | 0,004 CR —<br>0,003 CR — |
| 158, 4530 g | 0,006 CR — | 0,07 g p. os | keine | 0,004 CR + |
| 160, 4585 g | 0,006 CR — | 0,07 g p. os | keine | 0,005 CR + |
| 161, 4120 g | 0,005 CR ± | 0,08 g p. os | deutlich | 0,004 CR + |
| | 0,006 CR — | | | |
| 163, 4120 g | 0,004 CR ± | 0,01 g i. V. | gering | 0,003 CR + |
| | 0,005 CR — | | | |
| 166, 1865 g | 0,005 CR — | 0,02 g i. V. | deutlich | 0,004 CR + |

Aus diesen Versuchen ist also ersichtlich, daß Luminal bei Gabe von 0,08 g per os eine nur ganz geringfügige, praktisch zu vernachlässigende, bei Gabe von 0,1 g per os eine deutliche schmerzstillende Wirkung besitzt, während geringere Dosierung, ob intravenös oder peroral verabreicht, sich als wirkungslos erweist.

Tabelle 6.

| Kaninchen Nr. u. Gew. | Pantocain | Veronal | Schlafwirkung | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| 165, 2540 g | 0,003 CR ± 0,004 CR — | 0,1 g p. os | keine | 0,003 CR ± |
| 161, 4120 g | 0,005 CR ± 0,006 CR — | 0,15 g p. os | keine | 0,004 CR + |
| 160, 4585 g | 0,006 CR — | 0,2 g p. os | keine | 0,005 CR — |
| 158, 4530 g | 0,006 CR — | 0,1 g i. V. | geringe | 0,005 CR — 0,004 CR — |
| 159, 3880 g | 0,004 CR ± 0,005 CR — | 0,1 g i. V. | geringe | 0,003 CR — |
| 165, 2540 g | 0,003 CR ± 0,004 CR — | 0,2 g i. V. | geringe | 0,003 CR ± |

Veronal wirkt demnach intravenös gegeben schon bei einer Gabe von 0,1 g deutlich schmerzstillend — Tier Nr. 165 ergab zwar eine Streuung — während bei peroraler Verabreichung eine analgetische Wirkung erst bei 0,2 g auftritt.

Tabelle 7.

| Kaninchen Nr. u. Gew. | Pantocain | Pernocton | Schlafwirkung | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| 165, 2540 g | 0,004 CR — | 0,075 g i. V. | tiefer Schlaf | 0,003 CR zeitweise Steigerung |
| 166, 1865 g | 0,005 CR — | 0,08 g i. V. | tiefer Schlaf | 0,004 CR — 0,003 CR ± |
| 164, 1915 g | 0,007 CR — | 0,08 g i. V. | tiefer Schlaf | 0,006 CR + |
| 164, 1915 g | 0,007 CR — | 0,1 g i. V. | tiefer Schlaf | 0,006 CR ± |
| 165, 2540 g | 0,004 CR — | 0,1 g p. os | tiefer Schlaf | 0,003 CR — 0,002 CR + |

Die hier angestellten Versuche mit Pernocton, die eine gewisse Streuung ergaben, wie sie beim Tierversuch wohl niemals ganz zu vermeiden sein werden — beim Tier Nr. 165 ergab sich sogar zeitweise Steigerung des Cornealreflexes — führen jedoch zu dem Ergebnis, daß es von einer Gabengröße von 0,08 g ab analgetisch wirkt.

Tabelle 8.

| Kaninchen Nr. u. Gew. | Pantocain | Evipan | Schlafwirkung | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| 158, 4530 g | 0,006 CR — | 0,1 g i. V. | guter Schlaf | 0,004 CR ± |
| 159, 3380 g | 0,004 CR ±<br>0,005 CR — | 0,1 g i. V. | tiefer Schlaf | 0,003 CR + |
| 161, 4120 g | 0,005 CR ±<br>0,006 CR — | 0,1 g i. V. | absol. Schlaf | 0,005 CR ± |
| 162, 3665 g | 0,005 CR ± | 0,15 g i. V. | absol. Schlaf | 0,005 CR ± |

Evipan besitzt in der hier vorgenommenen Dosierung nicht mit Sicherheit eine analgetische Wirkung.

Tabelle 9.

| Kaninchen Nr. u. Gew. | Pantocain | Noctal | Schlafwirkung | Pantocain |
|---|---|---|---|---|
| 158, 4530 g | 0,006 CR — | 0,1 g p. os | keine | 0,005 CR ± |
| 164, 1915 g | 0,007 CR — | 0,2 g p. os | keine erhebl. | 0,006 CR + |
| 165, 2540 g | 0,003 CR ±<br>0,004 CR — | 0,3 g p. os | Tier schläft zeitweise | 0,003 CR ± |
| 166, 1865 g | 0,005 CR — | 0,4 g p. os | gute | 0,004 CR ± |
| 162, 3665 g | 0,005 CR ± | 0,075 g i. V. | mäßige | 0,004 CR + |
| 163, 1865 g | 0,004 CR ±<br>0,005 CR — | 0,075 g i. V. | tiefer Schlaf | 0,004 CR ± |

Aus dieser Tabelle kann gefolgert werden, daß Noctal keine schmerzstillende Wirkung besitzt. Die im ersten Versuch dieser Tabelle gefundene Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit ist so geringfügig, daß sie vernachlässigt werden kann.

Vergleicht man die schmerzstillende Wirkung der hier untersuchten Schlafmittel miteinander, so ergibt sich folgendes: die schmerzstillende Komponente ist bei Luminal am größten. 0,1 g

Luminal peroral gegeben erzeugt die gleiche analgetische Wirkung wie intravenöse Injektion der gleichen Menge Veronal, während Pernocton in einer Dosierung von 0,1 g i. V. eine nur geringe Wirkung in dieser Richtung erzielt. Als Reihenfolge der schmerzstillenden Wirkungsstärke würden sich demnach ergeben 1. das Luminal, 2. Veronal, 3. Evipan, 4. Noctal. Bei der Wirkung der verschiedenen Schlafmittel auf die Schmerzempfindung muß hervorgehoben werden, daß in den Versuchen mit Luminal, auch ohne daß es zum eigentlichen Schlaf kam oder auch ohne Schlafwirkung bereits eine deutliche Herabsetzung der Schmerzempfindung nachweisbar war. Umgekehrt sind gerade die beiden Mittel, die in unseren Versuchen zu tiefem Schlaf führten, das Pernocton und das Evipan, von nur geringer Wirkung auf die Schmerzempfindung. Auch in den Veronalversuchen ging Schlafwirkung und schmerzstillende Wirkung nicht parallel.

## Zusammenfassung.

Der Hornhautreflex ist eine Schmerzäußerung, denn er erlischt bei Aufhebung der Schmerzempfindung, auch wenn im übrigen die Reflexe noch erhalten oder übererregbar sind.

Es ist möglich, mittels der Killian'schen Methode die analgetische Komponente in ihrer schmerzstillenden Wirkung unbekannter Pharmaka zu prüfen.

Die durch verschiedene Schlafmittel hervorgerufene Überempfindlichkeit auf Schmerzreize hin, die ein wichtiges Argument für die Ablehnung der eingangs erwähnten Schmerzprüfungsmethoden im Tierversuch ist, trifft für die Killian'sche Methode nicht zu.

Bei den Untersuchungen der schmerzstillenden Wirkung der fünf Schlafmittel hat sich das Luminal in dieser Richtung am wirksamsten erwiesen. Es folgt dann das Veronal und schließlich das Pernocton, während das Evipan und Noctal keine analgetische Wirkung zeigten.

## Lebenslauf.

Am 2. 5. 1909 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtsrat Karl Senff in Burgdorf b. Hannover geboren. Von 1915—1919 besuchte ich die Bürgerschule in Osnabrück. Ostern 1919 wurde ich in das Realgymnasium zu Osnabrück aufgenommen, wo ich im Februar 1929 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1929 studierte ich in Tübingen Zahnheilkunde, ließ mich aber schon im folgenden Winter als Mediziner in Münster (Westf.) immatrikulieren. Nachdem ich das Sommersemester 1930 in München verbracht hatte, besuchte ich im folgenden Semester wieder die Universität in Münster, wo ich im Oktober 1931 die ärztliche Vorprüfung bestand. Während der klinischen Semester studierte ich in Göttingen, Innsbruck und Münster. Dort bestand ich im Dezember 1934 das medizinische Staatsexamen. Vom 19. Dez. 1934 bis 15. März 1935 war ich Medizinalpraktikant am Pharmakologischen Institut in Münster (Westf.). Seit dem 15. März 1935 bin ich als Medizinalpraktikant am Stadtkrankenhaus in Osnabrück tätig. Im April bestand ich in Münster das mündliche Doktorexamen.